

**TINJAUAN KRITIS INTERVENSI MULTI MIKRONUTRIEN PADA  
1000 HARI PERTAMA KEHIDUPAN  
(A REVIEW ON MULTI MICRONUTRIENTS INTERVENTION DURING  
THE FIRST 1000 DAYS OF LIVE)**

Sri Sumarni

Departement Gizi Kesehatan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Kampus C Jl. Mulyorejo,  
Surabaya, Jawa Timur Indonesia  
E-mail: msrisumarni@gmail.com

Diterima: 18-03-2017

Direvisi: 26-05-2017

Disetujui: 16-06-2017

**ABSTRACT**

Indonesia is one of 35 countries which join *Scaling Up Nutrition (SUN)* movement, a global movement worldwide effort to end under-nutrition, emphasizing on the first 1000 days of life. There are several critical notes in term of program implementation. This article will discuss the critical point view of the implementation of *SUN* movement in Indonesia focussing on the importance of multi-microminutrients supplementation during preconception period. Several literature-based evidences as well as author's research evidence will be discussed in this paper. Many prospective cohort studies in several countries provided evidence that women who consumed multivitamin supplement during preconception period had 50 percent reduced risk of prematurity compared to those did not consume multivitamin supplement (RR= 0,050); reduced risk of preeclampsia about 45-71 percer (OR=0,029-0,55); and reduced risk of small for gestational age (SGA) by 36 percent. Current randomized double blind community-based trial conducted in Probolinggo East Java revealed that extended multi-micronutrients intervention 2-6 months prior to pregnancy provided better effect on birth weight, placental weight, maternal endocrine and immune response. Those evidences ensure the plaucibility that multi-micronutrients supplementation began at preconception period is more important then just during pregnancy. Otherwise, many evidences were also revealed that multi-micronutrients supplementation had better effect to improve pregnancy outcomes compare to iron folic acid supplementation. It was implied when the intervention is provided only during pregnancy, it means that critical period of early pregnancy (peri-conceptional period) is missing. Furthermore, it might be better to use multi-micronutrients begin at preconception period and during pregnancy, instead of iron folic acid.

**Keywords** : the first thousand days of live, multi micronutrients, preconception nutrition, scaling up nutrition (SUN) movement

**ABSTRAK**

Indonesia merupakan salah satu dari 35 negara pendukung gerakan global *Scaling Up Nutrition (SUN)*, yang intinya untuk menyelamatkan 1000 hari pertama kehidupan (1000 HPK). Artikel ini berisi analisis kritis terhadap kebijakan program 1000 HPK, dengan fokus pentingnya suplementasi multi-mikronutrien pada periode prakonsepsi (*preconception nutrition*). Berbagai bukti empiris disajikan melalui studi literatur maupun *evidence* dari hasil penelitian yang dilakukan oleh penulis. Penelitian *prospective cohort* di beberapa negara membuktikan bahwa wanita hamil yang mengonsumsi suplemen multivitamin pada masa prakonsepsi mengalami penurunan risiko kelahiran prematur sebesar 50 persen (RR=0,50) dibandingkan wanita yang tidak mengonsumsi multivitamin. Konsumsi multivitamin pada masa prakonsepsi dapat menurunkan risiko pre-eklampsia sebesar 45 persen hingga 71 persen (OR = 0,029-0,55) dan menurunkan risiko *small for gestational age* (SGA) sebesar 36 persen. Penelitian *randomized trial* terbaru yang dilakukan di Kabupaten Probolinggo Jawa Timur membuktikan bahwa suplementasi multi-mikronutrien 2-6 bulan sebelum hamil memberikan efek yang lebih baik terhadap respon imun maternal, serta produksi hormon *human placental lactogen* (hPL) yang akhirnya meningkatkan berat plasenta dan berat bayi lahir, serta penurunan risiko aborsi dan prematuritas. Berbagai bukti empiris tersebut meyakinkan plausibilitas bahwa suplementasi zat gizi mikro sejak periode prakonsepsi penting dilakukan, bukan hanya pada masa kehamilan. Di sisi lain, berbagai penelitian telah membuktikan keunggulan suplementasi multi-mikronutrien dalam meningkatkan luaran kehamilan jika dibandingkan suplementasi tablet besi asam folat. Hal ini menunjukkan bahwa apabila intervensi diberikan pada saat kehamilan, maka periode kritis (perikonsepsi) telah terlewatkan. Selain itu, perlu dipikirkan untuk melengkapi zat besi, asam folat dengan berbagai zat gizi mikro lainnya dalam bentuk suplemen multi-mikronutrien yang diberikan sejak masa prakonsepsi. [**Penel Gizi Makan 2017, 40(1):17-28**]

**Kata kunci** : multi mikronutrien, *preconception nutrition*, *scaling up nutrition (SUN) movement*, seribu hari pertama kehidupan (1000 HPK)

## PENDAHULUAN

**S**caling Up Nutrition (SUN) movement yang diprakarsai oleh *Maternal and Child Nutrition Study Group* dari John Hopkins Bloomberg School of Public Health pada tahun 2010, telah menjadi gerakan global untuk mengatasi kompleksnya masalah gizi dan kesehatan ibu dan anak di negara sedang berkembang. Gerakan tersebut dituangkan dalam kerangka kerja yang dikenal sebagai *SUN framework*, yang intinya adalah untuk menyelamatkan seribu hari pertama kehidupan<sup>1</sup>. Indonesia merupakan salah satu dari 35 negara yang tergabung dalam gerakan global ini, dan telah mengimplementasikan *SUN movement* dalam gerakan nasional percepatan perbaikan gizi dalam rangka seribu hari pertama kehidupan atau disingkat Gerakan 1000 HPK<sup>2</sup>.

Ada catatan dalam pelaksanaan gerakan penyelamatan 1000 HPK di Indonesia, yang mungkin menjadi salah satu pemikiran kritis untuk menyempurnakan gerakan yang bertujuan mulia ini. Jika mengacu definisi 1000 HPK bahwa kehidupan dimulai dari saat konsepsi, maka ada periode yang terlewatkan dan belum menjadi bagian yang dijabarkan dalam implementasi program penyelamatan 1000 HPK, yaitu periode prakonsepsi atau periode perikonsepsi. Periode perikonsepsi merupakan tahap kritis untuk menentukan kehamilan yang sukses. Keberhasilan implantasi dan plasentasi sangat menentukan perkembangan janin serta pencegahan komplikasi kehamilan. Namun, awal kehidupan yang dimulai saat konsepsi hingga 8 minggu pertama kehamilan (periode perikonsepsi) sulit dijangkau oleh program yang ditujukan untuk

ibu hamil. Oleh karena itu tulisan ini bermaksud untuk memberikan penjelasan tentang pentingnya pemenuhan gizi, terutama zat gizi mikro, pada periode prakonsepsi (*preconception nutrition*) dalam menunjang keberhasilan program atau gerakan penyelamatan 1000 HPK.

## METODE

Tulisan ini merupakan analisis kritis berdasarkan berbagai *evidence* yang diperoleh melalui studi literatur, terutama hasil penelitian tentang *preconception nutrition* dan *preconception care* serta berbagai artikel telaah pustaka yang dipublikasi di dalam jurnal ilmiah. Selain itu juga dilengkapi *evidence* dari hasil penelitian terbaru yang dilakukan oleh penulis. Informasi tentang gerakan *Scaling Up Nutrition* diperoleh dari *The Lancet series of Maternal and Child Nutrition* yang dipublikasi pada bulan January 2008, dan Juni 2013, serta dari <http://scalingupnutrition.org/>.

## HASIL

### *SUN Movement dan Gerakan 1000 HPK*

Gerakan global *SUN movement* telah diimplementasikan dengan berbagai intervensi yang bersifat spesifik dan intervensi yang bersifat sensitif<sup>3</sup>. Implementasi *SUN movement* di Indonesia adalah gerakan 1000 HPK<sup>2</sup>. Kedua bentuk intervensi yang menjadi program kerja SUN dan gerakan 1000 HPK disajikan pada Tabel 1, menampilkan perbandingan program atau intervensi spesifik dan intervensi sensitif yang dijabarkan dalam kerangka kerja *SUN movement* dan pada gerakan 1000 HPK di Indonesia.

**Tabel 1**  
**Intervensi Gizi dan Intervensi Spesifik Lainnya dalam *SUN Framework* dan Program Gerakan 1000 HPK di Indonesia**

Intervensi Spesifik		Intervensi Sensitif	
<i>SUN Framework</i>	Gerakan 1000 HPK	<i>SUN Framework</i>	Gerakan 1000 HPK
Suplementasi MMN	Suplementasi besi folat	Keluarga berencana	Keluarga berencana
PMT untuk ibu hamil	PMT ibu hamil KEK	Pertanian & Ketahanan pangan	Ketahanan pangan dan gizi
Intervensi gizi pada remaja & prakonsepsi	Penanggulangan kecacingan pada ibu hamil	Perkembangan anak usia dini	Intervensi untuk remaja putri
Manajemen & pencegahan penyakit	Pemberian kelambu berinsektisida	Penyediaan air bersih dan sarana sanitasi	Penyediaan air bersih dan sanitasi
Penanganan malnutrisi	Pengobatan malaria	<i>Social safety net</i>	Jaminan kesehatan
ASI eksklusif	Promosi menyusui	Pemberdayaan wanita	Jaminan persalinan
PMT untuk anak	KIE untuk MP-ASI	Perlindungan anak	Pendidikan gizi
Penganekaragaman pangan	Suplementasi Zn	Pendidikan	Fortifikasi pangan
Intervensi gizi darurat	Zn untuk manajemen diare	Kesehatan mental ibu	Pengentasan kemiskinan
Fortifikasi MMN	Fortifikasi zat besi		

Pada intervensi spesifik nampak perbedaan terutama intervensi dalam bentuk suplementasi dan fortifikasi. Di Indonesia masih menggunakan suplementasi zat besi asam folat, dan zat gizi mikro tunggal (Zn), sementara SUN menggunakan multi mikronutrien. Catatan penting lain adalah di Indonesia belum mengimplementasikan intervensi gizi prakonsepsi.

#### *Hasil Penelitian Suplementasi Mikronutrien Prakonsepsi*

Hasil penelaahan literatur melalui mesin pencari *google search* dengan kata kunci "*preconception nutrition*" atau "*preconception care*" atau "*preconceptional supplementation of multivitamin*" diperoleh beberapa artikel hasil penelitian yang dipublikasi di berbagai jurnal ilmiah. Sebagian besar penelitian dengan subyek pencarian tersebut berupa penelitian dengan desain *prospective cohort* dan *case control*. Hasil penelusuran literatur disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2 merupakan bukti empiris dari hasil penelitian di berbagai negara, yang menggunakan rancangan *prospective cohort* dan *case control*. Berbagai penelitian tersebut menunjukkan adanya hubungan status zat gizi mikro sebelum hamil maupun konsumsi vitamin mineral sebelum hamil dengan *outcome* kehamilan, yaitu hambatan pertumbuhan dalam kandungan (*intra uterine growth retardation*) yang sering disingkat IUGR, berat bayi lahir rendah<sup>4</sup>, prematuritas<sup>5</sup>, preeklampsia<sup>6</sup>, *small for gestational age*<sup>7</sup>, serta cacat bawaan<sup>8</sup>. Penelitian lain menunjukkan bahwa lebih dari 60 persen wanita yang sedang merencanakan kehamilan mengonsumsi suplemen<sup>9</sup>.

Tabel 3 menampilkan beberapa hasil penelitian *randomized control trial* (RCT) yang bertujuan untuk mengevaluasi efek suplementasi multi-mikronutrien (MMN) pada masa prakonsepsi terhadap fertilitas<sup>10</sup> dan *outcome* kehamilan, termasuk anemia neonatus<sup>11</sup>, prematuritas, kadar hormon IGF-1<sup>12</sup>, serta berat bayi lahir dan *fetal viability*<sup>13</sup>. Berbagai hasil penelitian tersebut menunjukkan bukti keunggulan suplementasi multi mikro nutrien dalam memperbaiki luaran kehamilan jika dibandingkan suplementasi zat besi folat. Efek suplementasi MMN jauh lebih baik apabila diberikan sejak masa prakonsepsi.

## **BAHASAN**

### *Intervensi Gizi dalam Gerakan 1000 HPK di Indonesia*

Mengacu Pedoman Perencanaan Program Gerakan 1000 HPK yang telah disusun sejak tahun 2013 dan telah diimplementasikan, maka intervensi gizi spesifik adalah suplementasi zat besi folat, suplementasi Zn untuk balita, fortifikasi zat besi. Jika dilihat intervensi gizi spesifik dalam SUN *framework* adalah suplementasi multi-mikronutrien (MMN), dan fortifikasi MMN. Hingga saat ini nampaknya belum ada signal bahwa pemerintah akan mengambil langkah menggantikan tablet tambah darah (TTD) yang berisi 60 mg elemental iron dan 250 µg asam folat, dengan suplemen multi mikronutrien yang berisi berbagai vitamin dan mineral. Meskipun saat ini telah banyak tersedia *evidence* tentang keunggulan suplementasi MMN dalam mengatasi masalah rendahnya kualitas *outcome* kehamilan, jika dibandingkan dengan suplementasi zat besi folat. Hal ini dibuktikan dari berbagai hasil penelitian *prospective cohort* maupun *case control*<sup>4-8</sup>, serta penelitian *randomized trial* pada binatang maupun manusia<sup>10-17</sup>. Penelitian mengenai efek suplementasi zat gizi mikro tunggal seperti zat besi<sup>18</sup>, asam folat<sup>19-20</sup>, maupun Zn<sup>21-23</sup> terhadap berat lahir dan hasil kehamilan lainnya belum memberikan hasil yang memuaskan.

Allen (2005) menekankan bahwa rendahnya kualitas hasil kehamilan kemungkinan disebabkan oleh kekurangan tidak hanya satu macam zat gizi mikro, tetapi lebih karena kekurangan berbagai macam zat gizi mikro<sup>24</sup>. Hingga saat ini kebijakan pemerintah masih mempertahankan suplemen zat besi folat sebagai intervensi spesifik dalam mengatasi masalah anemia dan rendahnya kualitas luaran kehamilan, mungkin masih memerlukan berbagai pertimbangan serta dukungan *evidence* hasil penelitian di Indonesia. Terutama studi dengan disain penelitian yang *robust*. Untuk mengevaluasi efikasi suatu intervensi pada umumnya diperlukan penelitian dengan disain *randomized control trial* (RCT). Meskipun telah berlimpah bukti hasil penelitian mengenai keunggulan suplementasi multi mikronutrien dibandingkan zat besi folat dalam meningkatkan kualitas *outcome* kehamilan, terutama dengan disain RCT, namun masih jarang *evidence* yang sama di Indonesia. Penelitian sejenis ini di Indonesia antara lain dilakukan oleh Shankar *et al.* (2008)<sup>14</sup>, Sunawang *et al.* (2009)<sup>15</sup>, Sri Sumarni *et al.* (2015)<sup>12</sup>; dan Sri Sumarni *et al.* (2016)<sup>13</sup>.

**Tabel 2**  
**Efek Intervensi Gizi pada Masa Prakonsepsi terhadap Luaran Kehamilan dengan Rancangan *Non Randomized Trial***

Peneliti (Tahun)	Tujuan	Populasi dan Seting	Metode	Hasil Utama
Ronnenberg, et al. (2004) <sup>4</sup>	Mempelajari hubungan antara status anemia pada masa prakonsepsi, defisiensi besi dan <i>outcome</i> kehamilan pada wanita sehat.	Wanita usia subur karyawan suatu pabrik tekstil di Anhui, China.	Rancangan : <i>prospective cohort</i> Exposure : Anemia pada saat prakonsepsi Outcome : berat bayi lahir rendah (BBLR), lahir prematur, Retardasi pertumbuhan janin Analisis : Menggunakan General linear model (GLM), dibuat 5 kelompok : - anemia, cukup feritin dan vit B - anemia, cukup feritin tapi defisiensi vit B - anemia, defisiensi besi, cukup vit B - anemia, defisiensi besi dan vit B - Tidak anemia Data binary : regresi logistik (OR)	- Anemia ringan dan sedang berhubungan dengan hambatan pertumbuhan bayi - Feritin yang rendah dan tinggi berhubungan dengan BBLR - Risiko retardasi pertumbuhan janin hampir 3 kali pada bayi yang dilahirkan ibu dengan feritin tinggi
Vahratian et al. (2003) <sup>5</sup>	Mengeksplorasi hubungan penggunaan multivitamin dan risiko lahir prematur	Wanita hamil 24–29 minggu dari 4 rumah sakit dan klinik di North Carolina. (bagian dari <i>Pregnancy, Infection and Nutrition (PIN) study</i> )	Rancangan : <i>prospective cohort</i> Exposure : konsumsi multivitamin , dibedakan menjadi 4 waktu paparan: - konsumsi prakonsepsi - konsumsi prenatal - konsumsi perikonsepsi - bukan pengguna Outcome : lahir premature Dibedakan subtype prematuritas: - early preterm (<35 minggu) - late preterm (35-37 minggu) Analisis : <i>t test, chi-square tests</i>	Wanita yang mengonsumsi multivitamin sebelum hamil risiko lahir prematur 0,5 kali dibandingkan bukan pengguna, sebaliknya konsumsi multivitamin prenatal tidak berhubungan dengan kejadian lahir prematur. Konsumsi multivitamin prakonsepsi berkorelasi negative dengan <i>early preterm</i> dan <i>late preterm</i> .
Bodnar et al. (2006) <sup>6</sup>	Mempelajari efek konsumsi multivitamin perikonsepsi terhadap risiko preeklamsia	Wanita hamil < 16 minggu dari pasien rawat jalan di rumah sakit dan klinik di Pittsburgh, Pennsylvania  ( <i>Pregnancy Exposures and Preeclampsia Prevention Study/PEPPS</i> )	Rancangan : <i>Prospective cohort</i> . Exposure : konsumsi multivitamin perikonsepsi Outcome: <i>preeclampsia</i> Covariate : sociodemografi, perilaku, paritas, ras, BMI pre konsepsi, aktifitas Analisis : - Regresi logistik	- Preeklamsia lebih jarang terjadi pada wanita yang rutin mengonsumsi multivitamin disekitar konsepsi ( <i>periconceptional</i> ) dibandingkan yang tidak mengonsumsi - Kelebihan berat badan sebelum hamil memodifikasi efek konsumsi multivitamin terhadap risiko preeklamsia - Penurunan risiko lebih nyata pada pengguna multivitamin yang kurus.
Catove et al. (2007) <sup>7</sup>	Mempelajari hubungan konsumsi multivitamin perikonsepsi dengan risiko <i>small-for-gestational-age</i> (SGA) atau lahir prematur.	Wanita hamil < 16 minggu dari pasien rawat jalan di rumah sakit dan klinik di Pittsburgh, Pennsylvania ( <i>PEPPS</i> )	Rancangan: <i>Prospective cohort</i> Exposure : konsumsi multivitamin perikonsepsi Outcome: SGA dan lahir prematur	Setelah dilakukan <i>adjustment</i> , ditemukan konsumsi multivitamin perikonsepsi berhubungan dengan penurunan risiko lahir prematur (OR=0,29). Risiko SGA juga lebih rendah (OR= 0,64). BMI pra hamil memodifikasi hubungan tersebut.

**LanjutanTabel 2**  
**Efek Intervensi Gizi pada Masa Prakonsepsi terhadap Luaran Kehamilan dengan Rancangan Non Randomized Trial**

Peneliti (Tahun)	Tujuan	Populasi dan Seting	Metode	Hasil Utama
Waller <i>et al.</i> (2007) <sup>8</sup>	Menggambarkan hubungan antara status obesitas, kelebihan berat badan dan kurang gizi sebelum hamil dengan 16 kategori kelainan bawaan	Ibu yang tergabung dalam <i>The National Birth Defect Prevention Study</i>	Rancangan: <i>Case control</i>  Kasus : cacat bawaan  Variabel : - BMI - 16 kategori cacat bawaan  Analisis : <i>Chi Square</i>	Ibu dari bayi yang lahir dengan cacat bawaan <i>spina bifida, heart defects, anorectal atresia, hypospadias, limb reduction defects, diaphragmatic hernia, and omphalocele</i> lebih banyak yang obes dibandingkan kontrol, dengan <i>odds ratios</i> antara 1,33 and 2,10. Ibu dari bayi dengan cacat bawaan <i>gastroschisis</i> lebih jarang yang obes dibandingkan kontrol
Cueto <i>et al.</i> (2012) <sup>9</sup>	Memperkirakan prevalensi pengguna suplemen asam folat dan multivitamin pada wanita yang merencanakan hamil	Wanita yang merencanakan kehamilan di Denmark  Eligible : usia 18-40 tahun, tidak menggunakan kontrasepsi, mendapatkan kehamilan tidak lebih dari 12 bulan setelah <i>enrolment</i> .	Rancangan : <i>Cross sectional (baseline data dari internet-based prospective cohort study of Danish pregnancy planner)</i>  Exposure 1 : konsumsi asam folat pada masa prakonsepsi (FA) Exposure 2 : konsumsi multivitamin pada masa prakonsepsi (MV)  Variabel : penggunaan suplemen asam folat dan multivitamin, sosiodemografi, gaya hidup dan variabel medis Analisis : <i>Multivariate binomial</i> untuk melihat perbedaan <i>prevalence proportion differences</i>	Penggunaan suplemen asam folat (7,7%), pengguna multivitamin (20,4%), pengguna asam folat dan multivitamin (34,0%), pengguna suplemen tunggal lainnya (1,5%), bukan pengguna suplemen (36,4%). Prevalensi pengguna suplemen asam folat dan multivitamin. Prevalensi pengguna asam folat dan multivitamin lebih tinggi pada usia lebih tua, pendidikan tinggi, <i>healthy life style</i> , frekuensi <i>intercourse</i> dan <i>spontaneous abortion</i> lebih tinggi.

Salah satu intervensi spesifik yang sangat penting untuk menyelamatkan seribu hari pertama kehidupan dalam *SUN movement* yang belum dituangkan dalam program gerakan 1000 HPK adalah intervensi gizi prakonsepsi. WHO telah menekankan pentingnya intervensi gizi dan pelayanan kesehatan pada periode prakonsepsi, yaitu dengan merekomendasikan adanya pelayanan kesehatan prakonsepsi (*preconception care*)

dalam sistem pelayanan kesehatan<sup>25</sup>. Konsep tentang *preconception care* sebenarnya telah didiskusikan sejak Juni tahun 2005, ketika US *Center for Disease Control* (CDC) membentuk *the Select Panel on Preconception Care* yang bertugas untuk mengembangkan konsep dan strategi perawatan kesehatan prakonsepsi. Area kerja dari panel ini meliputi aspek klinis, kesehatan masyarakat, kebijakan dan finansial, konsumen, serta surveilan dan riset<sup>26-29</sup>.

**Tabel 3**  
**Efek Intervensi Gizi pada Masa Prakonsepsi dengan *Pregnancy & Outcomes* dengan Rancangan *Randomized Trial***

Peneliti (Tahun)	Tujuan	Populasi dan Seting	Metode	Hasil Utama
Czeizel <i>et al.</i> (1995) <sup>10</sup>	Mempelajari efek suplementasi multi vitamin terhadap fertilitas	Pasangan usia subur di Hongaria <i>Eligible</i> : tidak ada riwayat infertility, tidak sedang hamil	Rancangan : Randomized double blind Control Trial (RCT) Terdiri 2 kelompok : Kelompok 1 : diberi multivitamin mineral (MMN) Kelompok 2: diberi <i>trace element</i>	Proporsi yang yang hamil lebih tinggi pada kelompok yang mengonsumsi MMN sebelum hamil (71.3%) dibandingkan kelompok yang mengonsumsi trace elemen (67,9%) (p=0,001)
Lubach & Coe (2006) <sup>11</sup>	Mempelajari pengaruh defisiensi zat besi prekonsepsi terhadap status hematologi bayi yang dilahirkan pada kera rhesus.	Rhesus monkeys.	Experiment : percobaan binatang rancangan factorial Dua kelompok : - 8 kera betina defisiensi besi, - 8 kera betina cukup zat besi, Diperiksa saat hamil dan 6 bulan post partum Outcome variabel: anemia pada bayi yang dilahirkan	Kadar ferritin serum lebih tinggi pada bayi yang lahir dari ibu yang cukup zat besi dan berhubungan dengan <i>transferrin saturation</i> . Status besi bayi merefleksikan kondisi prenatal hingga 6 bulan post partum. penambahan zat besi dalam makanan selama hamil tidak cukup untuk mencegah anemia pada bayi yang dilahirkan.
Sri Sumarmi <i>et al.</i> (2015) <sup>12</sup>	Mempelajari efek suplementasi multimikronutrien (MMN) yang diberikan sejak masa prakonsepsi terhadap prematuritas dan kadar hormon IGF-1 serum umbilical.	Calon pengantin yang berusia 16-35 tahun, di 9 kecamatan Kabupaten Probolinggo, Jawa Timur	Rancangan : <i>randomized double blind community based Trial</i> Dua kelompok: Kelompok 1 : 2-6 bulan sebelum hamil menerima plasebo 1 kapsul 2 hari sekali, selama masa hamil dilanjutkan zat besi folat 1 kapsul setiap hari (kel Plasebo-IFA, n=58). Kelompok 2: 2-6 bulan sebelum hamil menerima MMN 1 kapsul 2 hari sekali selama masa hamil dilanjutkan 1 kapsul setiap hari (kel MMN; n=57). Outcome variabel : <i>intrauterine fetal survival</i> dan kadar hormon IGF-1 dalam serum umbilical.	Kelompok yang menerima suplemen MMN 2-6 bulan sebelum hamil janin bertahan lebih lama di dalam rahim (usia kehamilan >37 minggu) dibandingkan kelompok Placebo-IFA group (p = 0.003; OR = 6,099;95% CI:0.934-39.847). Kadar IGF-1 serum umbilical pada kelompok MMN lebih tinggi (23.6±16.2 µg /mL) dibandingkan kelompok Placebo-IFA (15.8±17.3 µg /mL).
Sri Sumarmi <i>et al.</i> (2016) <sup>13</sup>	Mempelajari efek dan mekanisme suplementasi multi mikronutrien (MMN) yang diberikan sejak masa prakonsepsi dalam mempengaruhi berat bayi lahir dan <i>fetal viability</i> melalui penurunan kadar IL-12 dan peningkatan hormon hPL	Calon pengantin yang berusia 16-35 tahun di 9 kecamatan Kabupaten Probolinggo, Jawa Timur	Rancangan : <i>randomized double blind community based Trial</i> Dua kelompok: Kelompok 1 : 2-6 bulan sebelum hamil menerima plasebo 1 kapsul 2 hari sekali selama masa hamil dilanjutkan zat besi folat 1 kapsul setiap hari (kelompok Plasebo-IFA, n=58). Kelompok 2: 2-6 bulan sebelum hamil menerima MMN 1 kapsul 2 hari sekali selama masa hamil dilanjutkan 1 kapsul setiap hari (kelompok MMN; n=57). Outcome variabel : berat bayi lahir dan <i>fetal viability</i> Intervening variabel : kadar IL-12, kadar maternal serum hPL Analisis : ANOVA & SEM	Kadar IL-12 tidak berbeda pada kedua kelompok, kadar hormon hPL pada kelompok MMN 1,14 mg/L lebih tinggi secara signifikan (p=0,014), berat plasenta dan berat bayi lahir lebih tinggi secara signifikan (p=0,000), dibandingkan kelompok kelompok MMN. Tidak ada perbedaan <i>fetal viability</i> antara kedua kelompok (p=0,364). Mekanisme MMN dalam meningkatkan berat lahir yaitu melalui penurunan kadar IL-12 pada trimester ketiga serta peningkatan produksi hPL yang dimediasi oleh status vitamin A, selanjutnya hPL meningkatkan berat plasenta.

Mengacu definisi dari *preconception care* sebagai “a series of intervention that aim to identify and modify biomedical, behavioral, and social risk to women’s health and couple before conception”<sup>25</sup>, maka dengan menekankan pemeriksaan kesehatan prakonsepsi diharapkan seorang wanita yang menginginkan atau merencanakan kehamilan akan mencapai derajat kesehatan yang baik sejak sebelum hamil, sehingga akan mendapatkan luaran kehamilan yang berkualitas. *Preconception care* tidak hanya menekankan aspek kesehatan (*maternal preconception health*), tetapi lebih jauh lagi menerapkan konsep kesejahteraan sebelum hamil (*preconception wellness*)<sup>29</sup>.

Aspek klinis dalam pemeriksaan prakonsepsi meliputi pemberian suplementasi, terutama suplemen mikronutrien<sup>27</sup>, dan pelayanan imunisasi<sup>28</sup>. WHO bahkan merekomendasikan suatu pemeriksaan yang holistik mencakup pemeriksaan fertilitas, pemeriksaan kelainan genetik, serta penggunaan alkohol dan rokok<sup>25</sup>. Konsep pemeriksaan prakonsepsi seperti yang direkomendasikan oleh US-CDC maupun WHO tentu saja tidak dapat seluruhnya dilaksanakan di negara sedang berkembang seperti Indonesia maupun sebagian besar negara di kawasan Asia Tenggara dan Afrika. Salah satu pemeriksaan yang belum memungkinkan dilaksanakan terutama deteksi kelainan genetik kaitannya dengan risiko penyakit, karena di negara sedang berkembang masih sangat terbatas sumberdaya alat dan sumberdaya manusia. Aspek pelayanan prakonsepsi yang dapat diterapkan di negara sedang berkembang diantaranya adalah pemeriksaan kesehatan umum, imunisasi, serta suplementasi multi mikronutrien, bukan hanya zat besi folat.

Terkait dengan intervensi mikronutrien, Unicef sebenarnya telah melaksanakan program suplementasi multi mikronutrien (MMN) untuk ibu hamil di beberapa wilayah di Indonesia, antara lain di Nusa Tenggara Barat (Kabupaten Lombok Tengah), Nusa Tenggara Timur (Kabupaten Sikka dan Belu), serta di Jawa Tengah (Kabupaten Klaten). Program ini sudah waktunya untuk diperluas cakupan areanya, serta cakupan sasarannya bukan hanya ibu hamil, akan tetapi sangat penting disiapkan untuk program intervensi prakonsepsi.

#### *Intervensi Gizi Prakonsepsi*

Periode kritis untuk menentukan kehamilan yang sehat serta kualitas bayi yang dilahirkan adalah masa di seputar momen

konsepsi atau disebut perikonsepsi (*periconceptual period*). Periode perikonsepsi terdiri atas periode sebelum konsepsi (prakonsepsi), tahap konsepsi, implantasi, plasentasi dan tahap embriogenesis atau organogenesis, serta peristiwa selular spesifik yang terjadi selama tahap embriogenesis yang berbeda<sup>30-31</sup>. Dengan demikian perikonsepsi meliputi tahap persiapan kehamilan (prakonsepsi) dan tahap awal kehamilan (*early pregnancy*). Pada tahap awal kehamilan ini, akan menentukan apakah seorang ibu hamil berisiko mengalami abortus spontan, preeklampsia ataupun prematuritas, serta mempengaruhi kematangan fetus (*fetal viability*) sehingga dapat melangsungkan hidup (*survive*) setelah berada diluar kandungan<sup>13</sup>.

Apa yang terjadi pada awal kehamilan sesungguhnya merupakan proses *programming* bagi kehidupan individu kelak dikemudian hari. Setelah konsepsi berjalan dengan sukses, selanjutnya terjadi beberapa tahap perkembangan janin di dalam kandungan. Tahap pre-implantasi merupakan proses transisi dari morula menjadi blastosit, disertai proses diferensiasi dimana lapisan dalam sel (*inner cell mass*) berkembang menjadi embrio, dan permukaan sel (*outer cell mass*) berkembang menjadi *trophoblast* yang dibutuhkan untuk proses implantasi dan pembentukan plasenta<sup>32-33</sup>.

Tahap implantasi merupakan tahap kritis dimana calon janin dapat terhubung secara intim dengan permukaan endometrium untuk membentuk plasenta. Inilah yang disebut sebagai *window of implantation*, terjadi sekitar 6-7 hari setelah konsepsi, dimulai dari tahap adaptasi uterus, tahap pembentukan jaringan desidua, hingga proses aposisi, adesi dan invasi. Implantasi terjadi akibat aksi sel trofoblas yang berkembang di permukaan blastosit. Sel trofoblas mengeluarkan enzim proteolitik yang mencerna sel endometrium yang berdekatan, sehingga endometrium menjadi lebih cair<sup>34</sup>.

Tahap Plasentasi sangat ditentukan oleh adanya proses remodeling arteri spiralis, suatu even yang sangat krusial dalam keberhasilan proses plasentasi dan pengadaan suplai darah yang cukup untuk perkembangan fetus<sup>35</sup>. Bersamaan dengan adanya fetus yang berkembang akan terjadi peningkatan kebutuhan oksigen dan zat gizi, sehingga kapasitas pembuluh darah maternal harus berubah secara drastis. Jika peningkatan kebutuhan oksigen dan zat gizi tidak disertai dengan peningkatan kapasitas pembuluh darah maka akan memicu terjadinya komplikasi kehamilan, terutama preeklampsia<sup>36</sup>.

Tahap selanjutnya setelah implantasi adalah tahap embriogenesis atau organogenesis. Pada periode embrionik inilah dimulai proses pembentukan organ (organogenesis). Tahap ini merupakan periode puncak rawan untuk terjadinya *injurious factors* yang menyebabkan kelainan kongenital. Pada minggu ke empat, mulai terjadi perluasan ujung *cephalic*, dan berlanjut dengan proses pelipatan *chehalocaudal*. Sistem organ terbentuk karena diferensiasi spesifik dari lapisan sel (*germ layer*). *Ectoderm* akan berkembang menjadi sistem syaraf pusat dan saraf tepi, organ sensori seperti mata, telinga dan hidung, serta kulit. *Mesoderm* akan berkembang menjadi tulang, jaringan ikat, otot, sistem kardiovaskular, sel darah, sistem urogenital, dan kelenjar adrenal. *Endoderm* akan menghasilkan epitel saluran pernafasan, saluran pencernaan dan kantung kemih, tonsil, tiroid, paratiroid, liver, pankreas dan thimus. Periode fetus (*fetal period*) dimulai pada minggu ke-9 hingga saat lahir<sup>37</sup>.

Apabila kesuksesan kehamilan ditentukan saat kritis pada masa implantasi dan plasentasi maka intervensi gizi yang diberikan pada masa kehamilan sudah terlambat untuk menyelamatkan awal kehidupan. Jika intervensi diberikan pada saat kehamilan, maka paling cepat intervensi tersebut diberikan pada minggu ke-4 atau ke-5 kehamilan, karena pada saat seseorang terdeteksi hamil, sesungguhnya usia kehamilannya telah memasuki minggu ke-4 atau ke-5. Dengan demikian, periode kritis awal kehamilan telah terlupakan. Apalagi *Maternal and Child Nutrition Study Group* (2013) dan beberapa penelitian melaporkan bahwa sebagian besar ibu hamil tidak mendapatkan pelayanan kesehatan dan intervensi gizi sampai usia kehamilan 5-6 bulan<sup>38-39</sup>.

Jika mengacu definisi 1000 hari pertama kehidupannya adalah periode yang dimulai dari peristiwa konsepsi sampai dengan usia dua tahun<sup>3</sup>, maka sebuah kehidupan diawali ketika peristiwa konsepsi. Artinya, apabila ingin menyelamatkan seribu hari pertama kehidupan, maka intervensi harus dimulai ketika peristiwa konsepsi. Akan tetapi, kapan peristiwa konsepsi terjadi sulit diketahui atau diprediksi. Intervensi yang diberikan pada masa kehamilan tidak akan menjangkau pada momen konsepsi dan awal kehamilan. Oleh karena itu intervensi harus dimulai sejak sebelum konsepsi.

*Pentingnya Suplementasi Multi Mikronutrien pada Masa Prakonsepsi*

Defisiensi zat gizi yang terjadi selama masa kehamilan, terutama pada awal kehamilan maka akan berisiko terjadi komplikasi kehamilan, seperti aborsi, ekampsia/pre-eklampsia, maupun prematuritas. Defisiensi zat gizi mikro seperti vitamin dan mineral pada awal kehamilan akan mengganggu proses implantasi. Kegagalan implantasi akan menyebabkan terjadinya aborsi atau *miscariage*, sedangkan gangguan pada proses plasentasi dan remodeling pembuluh darah arteri spiralis akan memicu terjadinya eklampsia/pre-eklampsia. Hal ini dibuktikan dengan beberapa penelitian, dengan memberikan suplemen multi vitamin mineral pada masa prakonsepsi atau masa perikonsepsi dapat menurunkan risiko terjadinya prematuritas, pre-eklampsia, dan cacat bawaan<sup>5-8</sup>, serta aborsi<sup>12</sup>. Mekanisme peran zat gizi mikro dalam proses implantasi dan tumbuh kembang janin di dalam kandungan dapat dilihat pada Gambar 1.

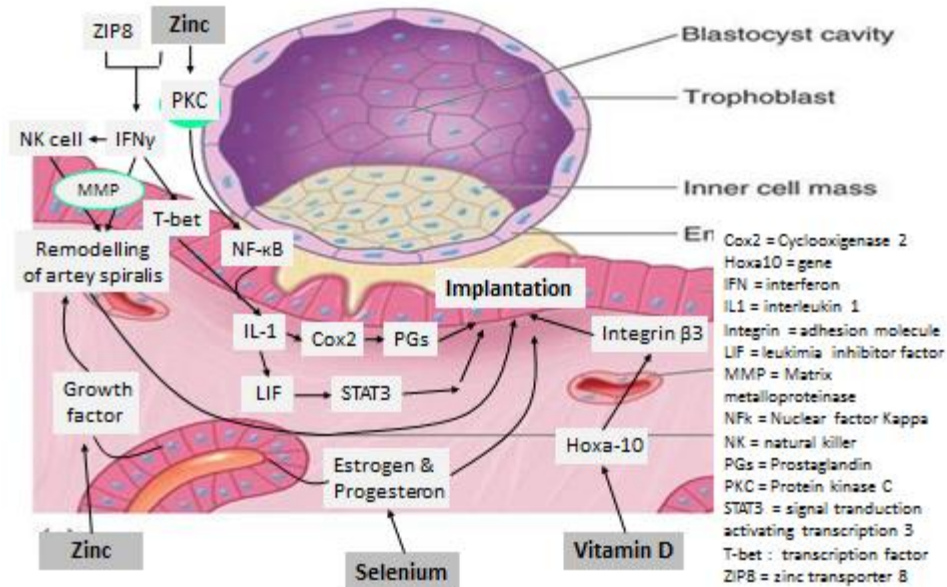
Selenium berperan penting untuk merangsang produksi hormon progesteron<sup>40</sup>. Vitamin D yang disintesis oleh sel desidua plasenta berperan penting dalam keberhasilan proses implantasi dan plasentasi<sup>41-42</sup>. Vitamin D 1,25(OH)2D juga membantu proses transformasi sel endometrium menjadi sel desidua serta meningkatkan ekspresi gen HOXA10, suatu gen yang penting untuk implantasi embrio pada awal kehamilan<sup>43</sup>. Seng (Zn) berperan dalam proses implantasi karena merupakan bagian dari enzim *matrix metallo proteinase* (MMP) yang berperan dalam proses remodeling pembuluh darah arteri<sup>44-45</sup>. Selain itu Zn merangsang ekspresi IFN $\gamma$ <sup>46</sup>, selanjutnya IFN $\gamma$  yang disekresi oleh sel *uNK* berperan untuk menginisiasi modifikasi pembuluh darah uteri serta membentuk integritas jaringan desidua<sup>47</sup>. Semua peristiwa selular yang melibatkan peran penting mikro nutrien ini terjadi mulai saat konsepsi hingga minggu kedua kehamilan.

*Waktu Paling Tepat Untuk Intervensi Gizi Prakonsepsi*

Beberapa literatur memberikan definisi kapan rentang waktu yang tepat untuk intervensi prakonsepsi. Menurut Vahratian *et al.*, (2003), periode prakonsepsi diartikan waktu sebelum hamil (*anytime before pregnancy*).

Untuk mendiskripsikan periode perikonsepsi dalam penelitiannya, Vahratian dan koleganya, menetapkan periode 1 bulan (4 minggu) sebelum konsepsi hingga 2-3 bulan kehamilan.





Sumber gambar: <http://sirohame.info/human-blastocyst-implantation>

Keterangan :

Cox2 : enzim cyclooxygenase 2  
 Hoxa10 : gen perkembangan janin  
 IFN γ : interferon gama  
 IL-1 : interleukin 1  
 Integrin : molekul adhesi  
 LIF : leukemia inhibito factor  
 MMP : enzim matrix metalloproteinase  
 NFκB : nuclear factor kappa B

NK : natural killer  
 PGs : prostaglandin  
 PKC : enzim protein kinase C  
 STAT3 : signal transduction activating transcription 3  
 T-bet : faktor transkripsi gen pada sel Th1  
 ZIP8 : zinc transporter 8

**Gambar 1**  
**Peran Zat Gizi Mikro dalam Proses Implantasi**

Sementara Bodnar *et al.*, (2006), mendefinisikan periode perikonsepsi adalah periode minimal 2 bulan sebelum konsepsi hingga 4 bulan masa kehamilan. Vahrtian *et al.* (2003) mendefinisikan perikonsepsi adalah rentang mulai 1 bulan sebelum konsepsi hingga 2-3 bulan kehamilan. Prakonsepsi didefinisikan sepanjang waktu sebelum hamil, sedangkan prenatal didefinisikan selama kehamilan. Sementara perikonsepsi pada penelitian Catov *et al.* (2007) didefinisikan sebagai rentang waktu 6 bulan sebelum kehamilan 16 minggu. Artinya rentang waktu prakonsepsi yang diambil adalah minimal 2 bulan sebelum konsepsi<sup>5-7</sup>.

Penelitian terbaru Sri Sumarni *et al.* (2015) di Kabupaten Probolinggo, Jawa Timur juga memberikan intervensi berupa suplementasi multi mikronutrien dengan mengambil rentang waktu 2 bulan hingga 6 bulan sebelum hamil. Pada masa prakonsepsi suplemen diberikan dua hari sekali satu kapsul, dan ketika terdeteksi hamil suplemen diberikan setiap hari satu kapsul. Cara pemberian ini

efektif untuk memperbaiki berat bayi lahir dan menurunkan risiko aborsi spontan, prematuritas dan BBLR<sup>12-13</sup>.

### KESIMPULAN

Berbagai bukti empiris yang telah diuraikan dalam tulisan ini meyakinkan plausibilitas bahwa pemberian suplementasi zat gizi mikro pada periode prakonsepsi lebih penting dibandingkan hanya diberikan pada masa kehamilan. Apabila intervensi diberikan pada saat kehamilan, maka periode kritis awal kehamilan (perikonsepsi) telah terlewatkan. Memperpanjang intervensi multi mikro nutrien 2-6 bulan sebelum hamil sangat membantu untuk mengatasi masalah rendahnya kualitas outcome kehamilan. Oleh karena itu untuk mendukung kesuksesan Gerakan Nasional Penyelamatan 1000 HPK, yang perlu dilakukan adalah memberikan intervensi berupa suplementasi multi mikro nutrien pada masa prakonsepsi, yaitu 2-6 bulan sebelum hamil. Mekanisme pemberian suplemen mikronutrien ini dapat melalui program pranikah, serta

melalui layanan keluarga berencana (KB) mandiri

### UCAPAN TERIMA KASIH

Tulisan ini saya dedikasikan untuk para guru: Prof. Dr. Soekirman, SKM., MPS-ID, Ph.D; Prof. Dr. Abdul Razak Thaha, dr., MPH.; Prof. Endang L. Achadi, dr., MPH., Dr.PH.; Prof. Bambang Wirjatmadi, dr., MS., MCN., Ph.D., Sp.GK.; Prof. Kuntoro, dr., M.PH., Dr.PH.; Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., SpOG (K); Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D.

### RUJUKAN

1. Secretariat of the Scaling Up Nutrition Movement. SUN Movement: revised road map. 2012 [cited Januari 3, 2016]. Available from: [http://scalingupnutrition.org/wp-content/uploads/2012/10/SUN-Movement-Road-Map-Septemeber-2012\\_en.pdf](http://scalingupnutrition.org/wp-content/uploads/2012/10/SUN-Movement-Road-Map-Septemeber-2012_en.pdf).
2. Indonesia, Badan Perencanaan Pembangunan Nasional Republik Indonesia. Pedoman perencanaan program gerakan nasional percepatan perbaikan gizi dalam rangka seribu hari pertama kehidupan (Gerakan 1000 HPK) 2013 [sitasi 20 Oktober 2016]. Dalam: [http://kgm.bappenas.go.id/document/data\\_dokumen/41\\_DataDokumen.pdf](http://kgm.bappenas.go.id/document/data_dokumen/41_DataDokumen.pdf).
3. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, *et al.* and the Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2013;382(9890):427-451 doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X).
4. Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, *et al.* Preconception hemoglobin and ferritin concentration are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr*. 2004;134:2586-91.
5. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, and Thorp Jr. JM. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2003;160:886-892.
6. Bodnar LM, Gong Tang, Ness RB, Harger G, and Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 2006;164:470-477.
7. Catove JM, Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, and Roberts JM. Association of periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births. *Am J Epidemiol*. 2007;166(3):296-303.
8. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, and Mithcell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defect. *Am J Epidemiol*. 1999;150:675-82.
9. Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, and Mikkelsen EM. Predictors of preconceptional folic acid or multivitamin supplement use: a cross-sectional study of Danish pregnancy planners. *Clin Epidemiol*. 2012;4:259-265.
10. Czeizel AE, MétnekiJ and Dudás I. The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility. *Internat J Vit Nutr Res*. 1995;66:55-58.
11. Lubach GR and Coe CL. Preconception maternal iron status is a risk factor for iron deficiency in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Nutr*. 2006;136:2345-49.
12. Sri Sumarmi, Wirjatmadi B, Kuntoro, Dachlan EG, Adriana M, Retnowati E. Micronutrients supplementation during preconception period improves fetal survival and cord blood insulin-like growth factor 1. *Asian J Nutr*. 2015;7(2):33-44.
13. Sri Sumarmi. Mekanisme efek suplementasi multi-mikronutrien terhadap berat bayi lahir dan *fetal viability* kaitannya dengan interleukin 12 dan hormon *human placental lactogen*. *Disertasi*. Surabaya: Universitas Airlangga, 2016.
14. Shankar A, Jahari AB, Sebayang SK, Aditiawarman, Apriatni M, Harefa B, *et al.* Effect of maternal multiple micronutrients supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: A double-blind cluster-randomized trial. *The Lancet*. 2008;371:215-27.
15. Sunawang UB, Utomo B, Hidayat A, Kusharisupeni, Subarkah. Preventing low birthweight through maternal multiple micronutrient supplementation: a cluster-randomized, controlled trial in Indramayu, West Java. *Food Nutr Bull*. 2009;30(Suppl):S488-95.
16. Bhutta Bhutta ZA, Rizvi A, Raza F, Hotwani S, Zaidi S, Moazzam Hossain S, Soofi S and Bhutta S. A comparative evaluation of multiple micronutrient and iron-folic acid supplementation during pregnancy in Pakistan: impact on pregnancy outcomes. *Food Nutr Bull*. 2009;30(Suppl):S496-505.
17. Kawai, Spiegelman D, Shankar AH, and Fawzi WW. Maternal multiple micronutrient supplementation and pregnancy outcomes in developing countries: meta-analysis and meta-regression. *Bull World Health Organ*.

- 2011;89:402–411B.doi:10.2471/BLT.10.083758.
18. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R and Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:773-81.
  19. Nilsen RM, Vollset SE, and Monsen ALB. Infant birth size is not associated with maternal intake and status of folate during second trimester in Norwegian pregnant women. *J Nutr.* 2010;140(3):572-79.
  20. Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J and Delgado-Rodriguez M. Iron but not folic acid supplementation reduce the risk of lowbirth weight in pregnant women without anemia: a case-control study. *J Epid Comm Health.* 2008;62:120-124.
  21. Saaka M, Oosthuizen J, and Beatty S. Effect of prenatal zinc supplementation on birthweight. *J Health Popul Nutr.* 2009;27(5):619-631
  22. Osendarp SJM, Van Raaij JMA, Arifeen SE, Wahed MA, Baqui AH, and Fuchs GJ. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *Am J Clin Nutr.* 2007;71:114–9.
  23. Chaffee BW and Kinga JC. Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(01):118–137.
  24. Darnton-Hill & Mkpuru UC. Micronutrients in Pregnancy in Low- and Middle-Income Countries. *Nutrients.* 2015;7:1744-1768; doi:10.3390/nu7031744.
  25. World Health Organization [WHO]. *Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity: meeting report.* Geneva: WHO, 2013..
  26. Curtis MG. Preconception care: a clinical case of “think globally, act locally”. *Am J Obstet Gynecol.*, 2008;(Suppl Dec):S257-258.
  27. Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, Moos MK, O'Donnell J, Johnson K. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;(Suppl Dec): S266-79.
  28. Coonrod DV, Jack BW, Bogger KA. The clinical content of preconception care: immunizations as part of preconception care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;(Suppl Dec):S290-95.
  29. Moos MK. From concept to practice: reflections on the preconception health agenda. *J Womens Health.* 2010; 19:567-7.
  30. Cetin I, Berti C, and Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Human Reproduction Update.* 2010;16(1):80-95.
  31. Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, Parenti R, Szychlinska MA and Imbesi R. Pregnancy, embryo-fetal development and nutrition: physiology around fetal programming, *Journal of Histoogy & Histopathology*, 2015 [cited November 23, 2014]. Available from: <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2055-091X-2-1.pdf>. doi:10.7243/2055-091X-2-1.
  32. Norwitz ER, Schust DJ, and Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *Neagl J Med.* 2001;345(19):1400-08.
  33. Imakawa K, Chang KT and Christenson RK. Pre-implantation conceptus and maternal uterine communications: molecular events leading to successful implantation. *J Reprod Deve.* 2004;50(2):155-69.
  34. Sharma A and Kumar P. Understanding implantation window, a crucial phenomenon. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(1):2-6.
  35. Fraser R, Whitley GS, Thilaganathan B, and Cartwright JE. Decidual natural killer cells regulate vessel stability: implications for impaired spiral artery remodelling. *J Reprod Immunol.* 2015;110:54-60.
  36. Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace A and James JL. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction*, 2010;140:803-813.
  37. Korones BK. Anatomic aspects of fetal development. *Glob. Libr. Women's Med.* 2008 [cited November 23, 2016]. Available from: [www.glowm.com](http://www.glowm.com). doi 10.3843/GLOWM10102.
  38. Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child nutrition: building momentum for impact. *The Lancet.* 2013;382(9890):372-375. [http://dx.doi:10.1016/S0140-6736\(13\)60988-5](http://dx.doi:10.1016/S0140-6736(13)60988-5).
  39. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caufield LE, de Onis M, Ezzati M, Mathers C, Rivera for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *The Lancet.* 2008;371(9608):243-60. doi:10.1016/S0140-6736(07)61690-0.

40. Kamada H, Nonaka I, Takenouchi N, and Amari M. Effects of selenium supplementation on plasma progesterone concentrations in pregnant heifers. *Anim Sci J*. 2014; 85(3):241-6.
41. Evan KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD and Hewison M. Effects of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod*. 2006;75:816-22.
42. Sun J, Zhong W, Gu Y, Groone LJ and Wang Y. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suppress COX-2 up-regulation and thromboxane production in placental trophoblast cells in response to hypoxic stimulation. *Placenta*. 2013;35:143-5.
43. Shin JS, Choi MY, Longtine MS and Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31:1027-34.
44. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, and Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators of Inflammation*, 2013 [cited November 15, 2014], doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/928315>.
45. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2005;9(2):27-285.
46. Aydemir TB, Liuzzi JP, McClellan S and Cousins RJ. Zinc transporter ZIP8 (SLC39A8) and zinc influence IFN- $\gamma$  expression in activated human T cells. *J Leukoc Biol*. 2009;86:337-48.
47. Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, Hatta K, Zhang J, and Croy BA. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol Reprod*. 2009;80:848–859.